

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

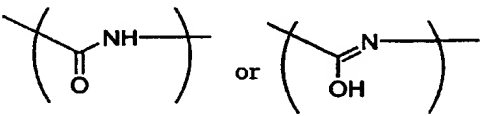
**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

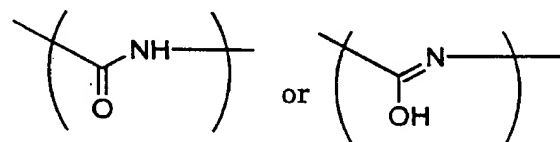


<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07B 41/04, C07D 239/52, B01J 23/72, 27/228</b>	<b>Ai</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/44969</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年9月10日(10.09.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/01053 <b>(22) 国際出願日</b> 1999年3月4日(04.03.99) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/73099 1998年3月6日(06.03.98) <b>JP</b> <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者</b> ; および <b>(75) 発明者/出願人</b> (米国についてのみ) 高瀬 満(TAKASE, Mitsuru)[JP/JP] 宮澤靖之(MIYAZAWA, Yasuyuki)[JP/JP] 坪倉史朗(TSUBOKURA, Shiro)[JP/JP] 〒949-2392 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢950 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 東海裕作(TOKAI, Yusaku) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: METHODS FOR HIGHLY SELECTIVELY O-ALKYLATING AMIDE COMPOUNDS WITH THE USE OF COPPER SALTS</b>  <b>(54)発明の名称</b> 銅塩を用いるアミド化合物の高選択的O-アルキル化方法  <div style="text-align: center;"> (I)</div> <b>(57) Abstract</b> Compounds having one or more structures represented by general formula (I) as partial structure thereof, which are typified by pyrimidone and pyridone compounds, have two or more reaction sites in alkylation reactions. Accordingly, there is no process for producing O-alkylated products of these compounds at a high selectivity or such processes, if any, are applicable exclusively to those having limited structures. A process for selectively O-alkylating such a compound as described above by converting it into the copper salt by using a monovalent copper compound such as copper suboxide and then reacting it with an alkylating agent having a leaving group in the presence of a phosphorus compound such as a phosphite. Pyrimidyloxy derivatives or pyridyloxy derivatives obtained by this reaction is useful as intermediates of pesticides or drugs.		

(57)要約

ピリミドンおよびピリドン化合物に代表される一般式 (I) で表わされる構造を1以上部分構造として有する化合物はアルキル化反応に対して、反応点が複数あり、O-アルキル化反応生成物を高い選択性で得る製造方法がないかまたは、高い選択性で製造できる場合は、限定された構造のものに限られていた。

本発明は、亜酸化銅のような1価の銅化合物を用いて銅塩とし、亜リン酸エステルのようなリン化合物の存在下に脱離基を有するアルキル化反応剤と反応させる事により、選択的にO-アルキル化反応を行わせることができ、例えば、この反応によって得られるピリミジルオキシ誘導体またはピリジルオキシ誘導体は農業または医薬の中間として有用な化合物である。



一般式 (I)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ		共和国	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国	RU	ロシア		

## 明 細 書

## 銅塩を用いるアミド化合物の高選択的O-アルキル化方法

## 技術分野：

本発明は、分子内にCONH基又はそのエノール構造を有する鎖状または環状化合物の選択的O-アルキル化方法に関する。特に農薬、医薬等の中間体として有用な化合物ピリミジルオキシまたはピリジルオキシ誘導体をピリミドンまたはピリドン誘導体から、高収率かつ効率よく、高い選択性をもって、製造する場合に適している方法に関する。

## 背景技術：

分子内にCONH基又はそのエノール構造を1以上部分構造として有する鎖状又は環状化合物を塩基性条件下アルキル化を行った場合、N-アルキル体が優先的に生成することが知られている。そのためO-アルキル体を選択的に得るには、例えば、カルボニル基をハロゲン化した後、塩基存在下対応するアルコールとの置換反応を行ったり、ウレア構造の場合、対応するチオウレアよりイソチオウレアを合成し、対応するアルコールとの置換反応を行っていた。即ち、ハロゲン化物もしくはイソチオウレアを合成する必要がある、基質によっては適用できる範囲に限られる問題があった。

一方、ピリジルオキシまたはピリミジルオキシ誘導体は、農薬、医薬等の中間体として重要であり、例えば、ヨーロッパ特許出願公開472224号公報（EP 0472 224）には、その一連の関連化合物並びにその製造方法が記載されている。しかしながら、ピリジルオキシまたはピリミジルオキシ誘導体をピリドンまたはピリミドン化合物のアルキル化反応によって製造する際には、目的物として

利用できないN-アルキル化反応によって生成する副生物が生成する為、経済性を満足させることができなかった。

更に、ジャーナル・オブ・オルガニックケミストリー32巻4040頁(1967年)[J.Org.Chem.32 4040 (1967)]及び日本公開特許公報(特開昭63-216848号)には、アルカリ金属塩や銀塩を用いたピリドンまたはピリミドンのアルキル化反応によるピリジルオキシ誘導体およびピリミジルオキシ誘導体の製造例が記載されているが、目的物の他にN-アルキル化された副生物が多量に生成したり、高価な銀塩を使用するなど、工業的製造方法として満足すべきものではなかった。

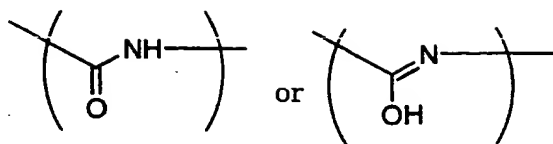
また、国際出願公開公報第9701538号(WO 97/01538)には、ピリジルオキシ誘導体の製造法が記載されているが、6位に置換基を有するピリドンのアルキル化反応に限定されている。

以上述べた如く、従来技術においては、ハロゲン化物もしくはイソチオウレアを合成する必要がある、基質によっては適用できる範囲が限られる問題があった。また、出発物質であるピリミドンまたはピリドン化合物を、アルカリ金属塩または銀塩等として、種々のアルキル化剤と反応させているが不要の副生物を生ずるなど満足すべき結果が得られていなかった。

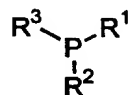
#### 発明の開示：

本発明は、新規な方法によって、ピリミドンまたはピリドン化合物に代表される分子内にCONH基又はそのエノール構造を1以上部分構造として有する鎖状または環状化合物のO-アルキル化を高選択的に行い、目的物を選択的に高収率または高効率に得ることのできる経済的に優れた方法を提供しようとするものである。

即ち、本発明は、一般式(I)

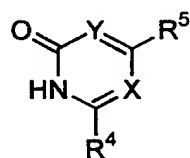


で表わされる構造を 1 以上部分構造として有する鎖状または環状化合物の脱離基を有する化合物 R L (式中、R は、それぞれ置換基を有しまたは有しないアルキル基、アリル基又は、アラルキル基を、また L は、脱離基を表す。) による O-アルキル化反応において、前記鎖状または環状化合物から誘導される一価の銅塩を、一般式 (I)



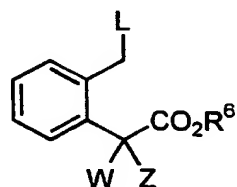
で表される燐化合物 (但し、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、それぞれ同一または相異なっているいてもよく、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアラルキルオキシ基を表わす。) の存在下に反応させることを特徴とする選択的 O-アルキル化方法に関する。

また、一般式 (I) で表わされる構造を 1 以上部分構造として有する環状化合物が一般式 (I I I)

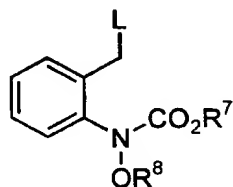


(式中、X 及び Y は、それぞれ独立に C H または N を表わし、R<sup>4</sup>

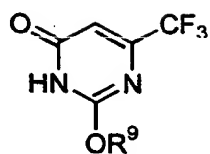
は、水素原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、または低級アルコキシ基を表わし、 $R^5$  は、水素原子、低級アルキル基またはトリフルオロメチル基を表わす。) で表わされるピリミドン、ピリドン、又はトリアジノン化合物の選択的 O-アルキル化方法に関し、脱離基を有する化合物が一般式 (I V)



(式中 L は、脱離基を表わし、 $R^6$  は、低級アルキル基を表わし、また W 及び Z は、共に水素を表わすか、一つとなって  $=O$ ,  $=NOCH_3$ ,  $=CHOCH_3$  を表わす。)、または一般式 (V)

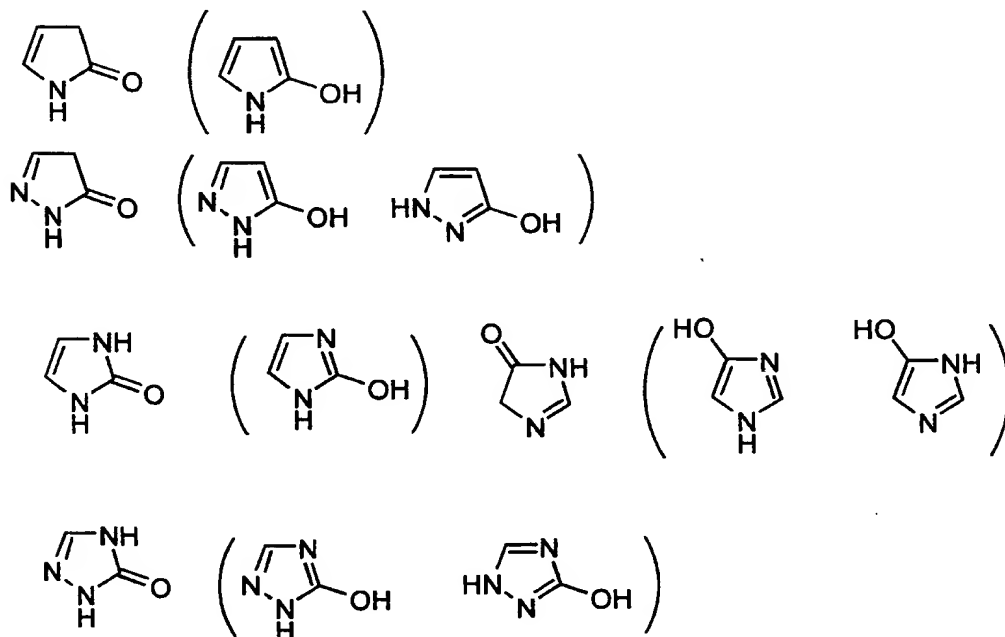


(式中、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、同一または相異なってもよく、鎖状または分枝を有してもよい低級アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、またはアラルキル基を表わし、L は前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物であることを特徴とする選択的 O-アルキル化方法に関し、また一般式 (I I I) が

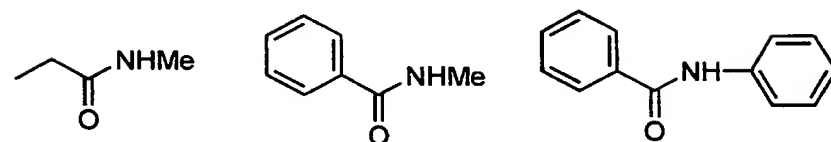
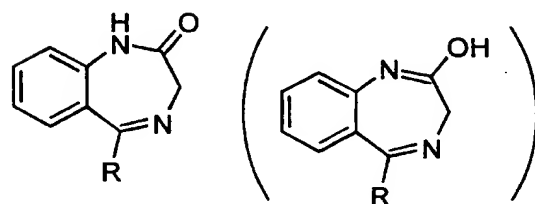
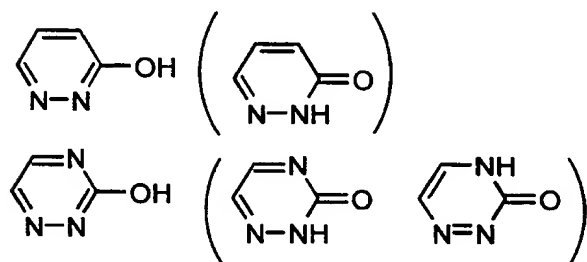
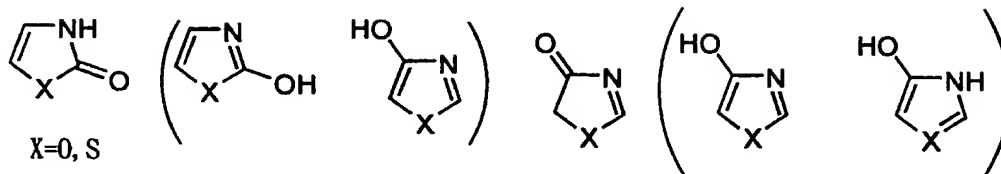
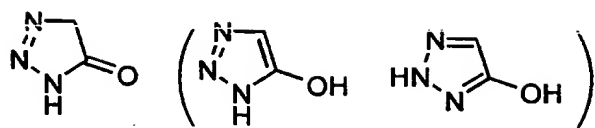


(式中、 $R^9$ は、低級アルキル基を表わす。) で表わされる化合物の選択的 O-アルキル化方法に関する。

本発明において、出発物質として使用される分子内に一般式 (I) で表わされる構造を 1 以上部分構造として有する化合物、即ち分子内に CONH 基又はそのエノール構造を 1 以上部分構造として有する化合物は、亜酸化銅のような 1 価の銅化合物によって、銅塩を形成することのできる構造を有するものであれば、特に制限されないが、具体的には次のような基本骨格を有する化合物を例示することができる。

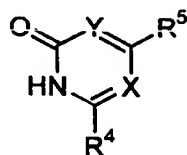




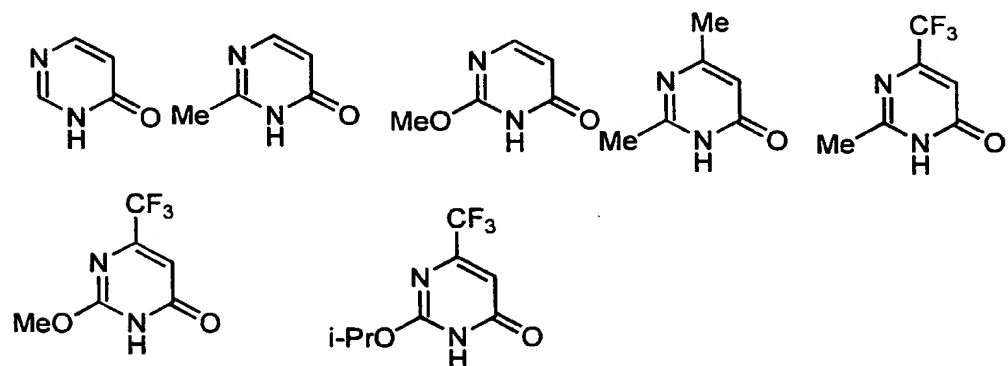
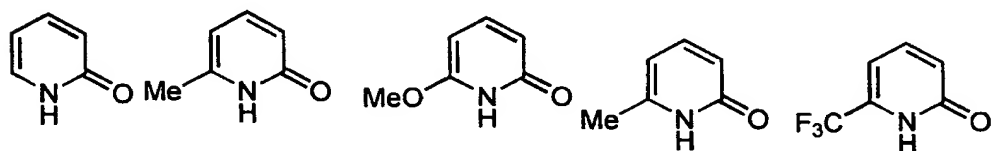


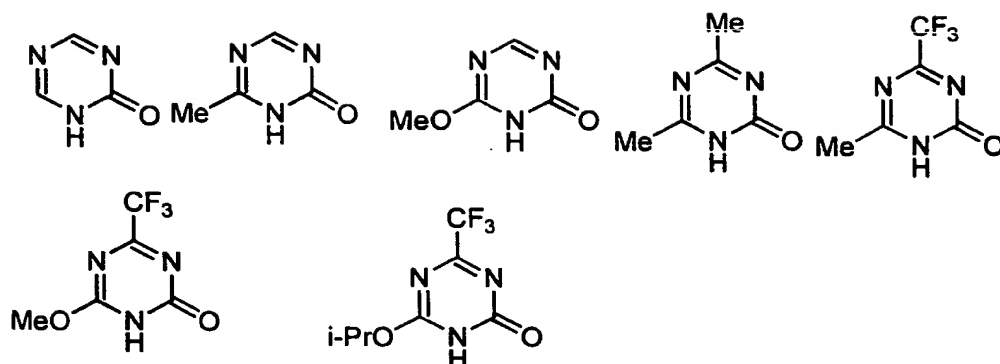
但し、括弧内は互変異性体を表わす。

特に、一般式 ( I I I )



(式中、X及びYは、それぞれ独立にCHまたはNを表わし、R<sup>4</sup>は、水素原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、または低級アルコキシ基を表わし、R<sup>5</sup>は、水素原子、低級アルキル基またはトリフルオロメチル基を表わす。) で表わされるピリミドン、ピリドン、又はトリアジノン化合物に、本発明の方法を応用すれば農薬または医薬の中間体として有用なピリミジルオキシ化合物、ピリジルオキシ化合物、またはトリアジニルオキシ化合物を製造することができる。具体的には、次に示す化合物を例示することができる。

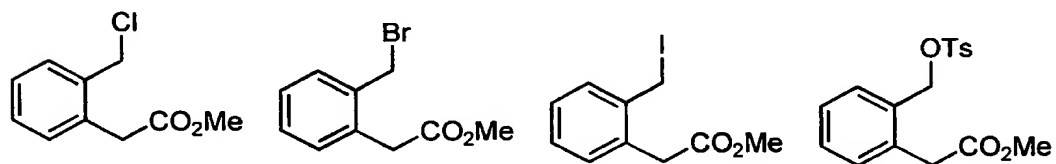
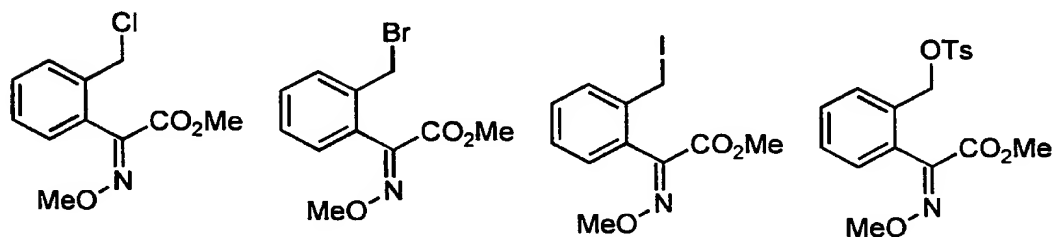
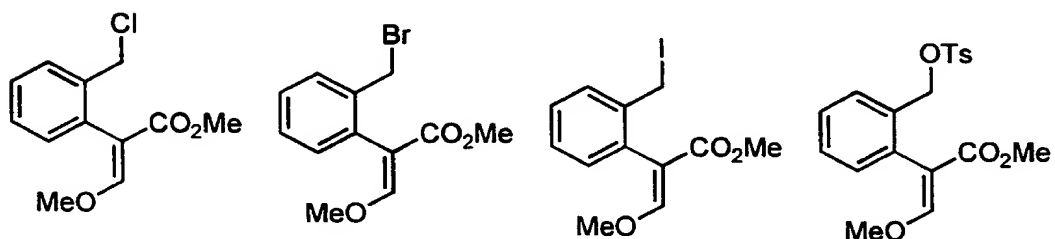


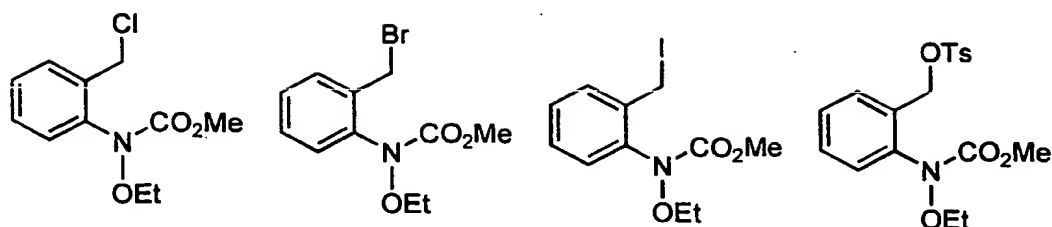


本発明において、一般式（I）で表わされる構造を部分構造として1以上有する鎖状または環状化合物を1価の銅塩に導く一般的な製造方法としては、例えば、前記ピリミドンまたはピリドン化合物のリチウム、カリウム等のアルカリ金属塩と1価の塩化銅等の1価のハロゲン化銅との脱ハロゲン化アルカリ金属反応、または1価のシアン化銅と前記ピリミドンまたはピリドン化合物とを反応させて合成する方法等もあるが、亜酸化銅（ $\text{Cu}_2\text{O}$ ）を用いて、該ピリミドンまたはピリドン化合物を直接脱水反応させて合成することが最も容易であり、かつ高い純度で1価の銅塩を得ることができ、さらに、次いで行なわれるアルキル化反応に対して極めて良好な結果を与える。

本発明において銅塩との反応に付される脱離基を有する化合物Rは、脱離基Lを有し、Lは、好ましくは、ハロゲン原子または置換または非置換のアリールスルホン酸残基であり、更に好ましくは、塩素原子、臭素原子、碘素原子及びトシルオキシ基から成る群から選ばれる。Rは、それぞれの目的化合物であるピリミジルオキシまたはピリジルオキシ誘導体として要求される構造に合致するものであり、特に限定されるものではないが、目的に応じて置換基を有しまたは有しないアルキル基、アリル基、アラルキル基を表わす。具

体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基、アリル基、ベンジル基を例示することができる。なかでも、一般式 (I V) 及び一般式 (V) で表わされる化合物を用いて、選択的 O-アルキル化反応を行った場合、生成する化合物が農薬、医薬の中間体となるため、特に有用である。一般式 (I V) 及び (V) で表わされる化合物の具体的な例としては次に示す化合物を例示することができる。





T s は p - トルエンスルホニル基を表わす。

本発明において、反応を促進し、反応の選択性を高める作用を促進するために添加する燐化合物は、本質的にO-アルキル化反応に対して不活性であり、かつ本発明で使用する各種の反応試剤、例えば前記ピリミジルオキシまたはピリジルオキシ化合物の1価の銅塩に対する親和性の高いものが好ましく用いられ、このような特性において優れた性質を有するものは、亜燐酸エステル類であり、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト、トリ*n*-ブチルホスファイトその他の低級アルキル亜燐酸エステルまたはジフェニルエチルホスファイト、フェニルジメチルホスファイトのような部分的アリール置換低級アルキル亜燐酸エステル、またはトリフェニルホスファイトのようなトリアリール亜燐酸エステルであり、更にトリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、ブチルジフェニルホスフィン、トリフェニルホスフィンのようなアルキルホスフィン、アリールホスフィン、アルキルアリールホスフィン等が含まれる。本発明において添加する燐化合物は、上記の有機燐化合物の中から適宜に選ばれ、単独または混合して使用される。

上記の燐化合物の量は、特に限定されるものでなく、反応がスムーズに行なわれる適量を用いれば良いが、アルキル化剤の1価銅塩1モルに対して1モルの添加によって所望の反応が好ましく促進され、更に1モル程度までの追加的添加により反応の好ましい促進を期待できる。

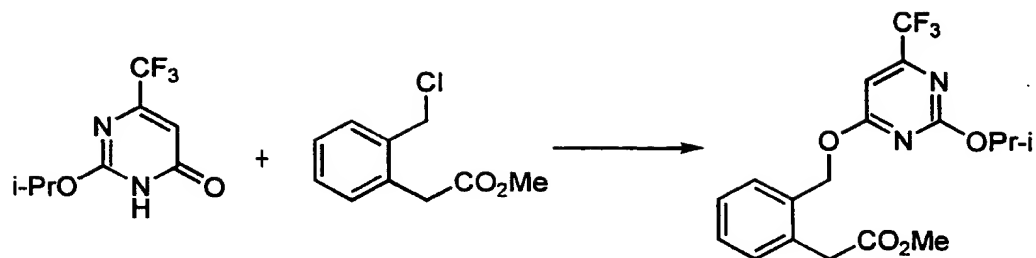
本発明に用いる溶媒としては、ヘキサン、オクタン、デカン等の

炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類を好ましく用いることができる。これらの溶媒は一価の銅塩を製造するときにも使用することができる。特に、一価の酸化銅と反応させて銅塩を製造する場合には、反応によって生成する水を順次下層に分離させ除去することができるので、これら化合物の1価の銅塩を高純度かつ水分を除去した状態で得ることができ、単離することなく、本発明の方法を実施することができるので有利である。本発明においては、上記溶媒のほかに、アセトン、メチルエチルケトン、メチルターシャリーブチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテルのようなエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルスルホキサイド、ジメチルフランのような非プロトン性極性溶媒類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類のような通常の有機溶媒も使用することができる。溶媒の使用量は、特に限定されるものでなく、出来るだけ均一な反応を行ない得る程度の量で良く、必要量または適量以上に使用する必要はない。反応に使用される溶媒量（リットル）は、通常の等モル反応における原料物質の全添加重量（Kg）に対し、3.5～7リットル/Kg程度でありこれらの中間値として約5リットル/Kg程度が目安と考えられる。

#### 発明を実施するための最良な形態

以下、実施例により、本発明を比較例と対比して、更に詳細に説明するが、本発明は、これらの実施例により、何ら限定されるものでない。尚、実施例及び比較例中において示される％は、重量％を意味する。

## 実施例 1

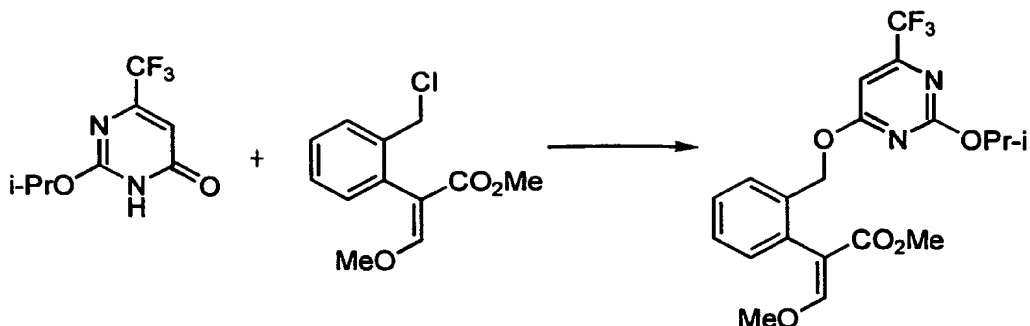


2-（2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル）フェニル酢酸メチル（化合物1）の製造

22. 2 g の 2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンと 7.2 g の亜酸化銅をデカン 200 ml 中に懸濁させた。生成した水を水分定量受器に受けながら水の生成が認められなくなるまで 140℃ に加熱して同温度を保持した。亜リン酸トリエチル 16.6 g を加え、20 分後に 19.9 g の 2-クロロメチルフェニル酢酸メチルを一気に加えた。140～150℃ で 6 時間反応させた後、室温で一晩放置した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、目的物の生成率は 99% であり、副生物の 2-（2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-オン-3-イルメチル）フェニル酢酸メチルの生成率は 1% 未満であった。反応液に水 100 ml を加え、析出した結晶を濾別して、デカン層を分液した。デカン層は 25% アンモニア水 100 ml で数回洗浄した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。

硫酸マグネシウムを濾別して得た溶液を -20℃ に保って結晶を析出させ、針状晶の目的物 18.4 g を得た。目的物の融点は、55.0～55.5℃ であった。

## 実施例 2



3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフル  
オロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリ  
ル酸メチル(化合物2)の製造

2.22gの2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-  
ヒドロキシピリミジンと0.72gの亜酸化銅をオクタン50m  
lに懸濁させた。生成した水を水分定量受器に受けながら水の生成  
が認められなくなるまで還流した。亜リン酸トリエチル1.66g  
を加え、30分後に2.41gの3-メトキシ-2-(2-ブロモ  
メチルフェニル)アクリル酸メチルを一気に加えた。オクタン還流  
下に、20時間反応させた後室温まで冷却した。これにアセトン2  
0mlを加え、不溶物を濾過し、さらに不溶物をアセトン10ml  
で2回洗浄した。得られた濾液及び洗液の混合液を高速液体クロマ  
トグラフィーで定量したところ、目的物の収率は66.4%、副生  
物の3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフ  
ルオロメチルピリミジン-4-オン-3-イルメチル)フェニル]  
アクリル酸メチルは1.4%、4-( $\alpha$ -メトキシ)メチレン-2  
H-クロメン-3(4H)-オンは17.4%の収率であった。

## 実施例 3



3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチル(化合物2)の製造

2. 22 gの2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンと0.86 gの亜酸化銅をオクタン50 mlに懸濁させた。生成した水を水分定量受器に受けながら水の生成が認められなくなるまで還流した。亜リン酸トリエチル1.86 gを加え、30分後に3.65 gの3-メトキシ-2-(2-プロモメチルフェニル)アクリル酸メチルを一気に加えた。オクタン還流下6時間反応させた後室温まで冷却した。これにアセトン20 mlを加え、不溶物を濾別し、濾別した不溶物をアセトン10 mlで2回洗浄した。得られた濾液及び洗液の混合液を高速液体クロマトグラフィーで定量したところ、目的物の収率は82.1%、副生物の3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-オン-3-イルメチル)フェニル]アクリル酸メチルは3.1%、4-( $\alpha$ -メトキシ)メチレン-2 H-クロメン-3 (4 H)-オン14.8%であった。

#### 実施例 4

3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチル(化合物2)の製造

2. 22 gの2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンと0.86 gの亜酸化銅をオクタン30 mlに懸濁させた。生成した水を水分定量受器に受けながら水の生成が認められなくなるまで還流した。亜リン酸トリメチル1.86 gを加え、30分後に3.65 gの3-メトキシ-2-(2-プロモメチルフェニル)アクリル酸メチルを一気に加えた。オクタン還流

下5時間反応させた後100℃まで冷却した。これに硫化水素ガスを15-30ml/minの速度で1時間吹き込み、30分間攪拌した。生成した沈殿物を濾過して、オクタン9mlで洗浄した。得られた濾液及び洗液の混合液を高速液体クロマトグラフィーで定量したところ、反応収率は72%であった。オクタンを減圧濃縮して、残渣にエタノール10.3ml、水3.9mlを加え、これを64℃で加熱溶解した。1晩放冷後、エタノール/水 7/1の混合溶液を2.8ml加え、5℃まで冷却して結晶を十分析出させた。これを濾過し、エタノール/水 7/1の混合溶液1.4mlで2回洗浄して、目的物2.46g（収率67%）を得た。融点は、109-110℃であった。

#### 実施例 5

2-（2-イソプロポキシ-6-トリフロロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル）フェニル酢酸メチル（化合物1）の製造

111. 1gの2-イソプロポキシ-6-トリフロロメチル-4-ヒドロキシピリミジンと47.72gの純度97.4%の亜酸化銅をクロルベンゼン250mlに懸濁させた。生成した水を水分定量受器に受けながら水の生成が認められなくなるまで還流した。反応液を冷却して100℃で亜リン酸トリイソプロピル124.94gを加え、続いて109.26gの2-クロロメチルフェニル酢酸メチルを加えた。120℃で6.5時間反応させた後室温まで冷却した。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ目的物の反応収率は86.6%であり副生物の2-（2-イソプロポキシ-6-トリフロロメチルピリミジン-4-オン-3-イルメチル）フェニル酢酸メチルの生成率は3.5%であった。

#### 比較例 1

3-メトキシ-2-[2-（2-イソプロポキシ-6-トリフル

オロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] アクリル酸メチル (化合物 2) の比較製造例

23. 2% の 3-メトキシ-2- (2-プロモメチルフェニル) アクリル酸メチルの DMF 溶液 73.8 g に炭酸カリウム 6.2 g、2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン 16.0 g、60 ml の DMF を順次加えて得られた懸濁液を攪拌下 80 °C で 1 時間反応させた。

反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ目的物の反応収率は 62.4 % であり、副生物の 3-メトキシ-2- [2- (2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-オン-3-イルメチル) フェニル] アクリル酸メチルが 23.3 % 及び 4- (α-メトキシ) メチレン-2 H-クロメン-3 (4 H) -オンが 5.2 % 生成していた。

反応液を冷却して不溶物を濾過した後、DMF を減圧留去した。残渣にエタノール/水 7/1 の溶液約 100 ml を加えて加熱溶解し、結晶を析出させ、粒状晶の目的物 14.6 g を得た。

## 比較例 2

3-メトキシ-2- [2- (2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] アクリル酸メチル (化合物 2) の比較製造例

3.04 g の 2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンのカリウム塩と 3.65 g の 3-メトキシ-2- (2-プロモメチルフェニル) アクリル酸メチルをオクタン 50 ml に懸濁させた。得られた懸濁液をオクタン還流下に 5 時間反応させた後室温まで冷却して、酢酸エチル 30 ml を加え、不溶物を濾過した。濾別した沈殿分を酢酸エチル 20 ml で洗浄し、得られた濾液と洗液の混合液を高速液体クロマトグラフィーで定量し

たところ、目的物の収率は13.1%であり、副生物の3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチルが75.0%であった。

### 比較例 3

2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル酢酸メチル(化合物1)の比較製造例

1. 33gの2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンと0.53gの炭酸カリウムおよび0.99gの2-クロロメチルフェニル酢酸メチルをDMF 12.5mlに懸濁させた。加熱して80℃に1時間保って反応させた。反応液を水50ml中にあけて、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を水50mlで3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチル溶液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、目的物の生成率は41%であり、副生物の2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-オン-3-イルメチル)フェニル酢酸メチルの生成率は59%であった。

### 比較例 4

3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチル(化合物2)の比較製造例

2. 22gの2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンと0.72gの亜酸化銅をトルエン30mlに懸濁させた。生成した水を水分定量受器に受けながら水の生成が認められなくなるまで還流した。3.08gの3-メトキシ-2-

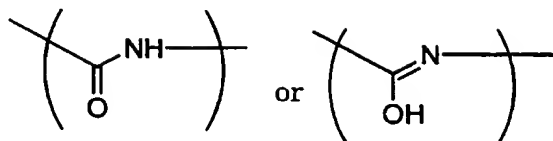
-(2-プロモメチルフェニル)アクリル酸メチルを一気に加えた。トルエン還流下、5時間反応させた後室温まで冷却した。不溶物を濾過し、さらに不溶物をアセトン20mlで2回洗浄した。得られた濾液及び洗液の混合液を高速液体クロマトグラフィーで定量したところ、反応収率は22.3%、副生物の3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-オン-3-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチルが0.7%、および4-( $\alpha$ -メトキシ)メチレン-2H-クロメン-3(4H)-オンが77%生成していた。

産業上の利用可能性：

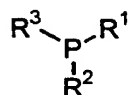
本発明における出発物質である分子内にCONH基もしくはそのエノール構造を1以上含む鎖状または環状化合物、例えばピリミドン及びピリドン化合物は、アルキル化反応に対する活性点として、酸素原子と窒素原子を有しているが、本発明の方法によれば、前記酸素原子の位置においてアルキル化反応が高い選択率で進行し、O-アルキル化反応生成物が高収率で得られる。従って、本発明の製造方法によれば、農薬、医薬等の中間体として有用な広範囲のピリミジルオキシ誘導体及びピリジルオキシ誘導体を高収率で、効率よく、経済的に有利に製造できる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)

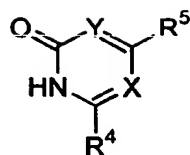


で表わされる構造を1以上部分構造として有する鎖状または環状化合物の脱離基を有する化合物RL（式中、Rは、それぞれ置換基を有しまたは有しないアルキル基、アリル基又は、アラルキル基を、またLは、脱離基を表す。）によるO-アルキル化反応において、前記鎖状または環状化合物から誘導される一価の銅塩を、一般式（I）



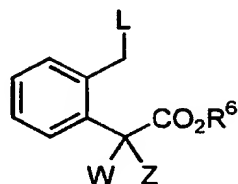
で表される燐化合物（但し、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ同一または相異なっているいてもよく、水素原子、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基またはアラルキルオキシ基を表わす。）の存在下に反応させることを特徴とする選択的O-アルキル化方法。

2. 一般式（I）で表わされる構造を1以上部分構造として有する環状化合物が一般式（I I I）

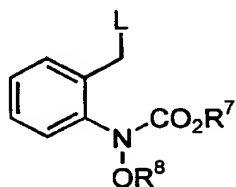


(式中、X 及び Y は、それぞれ独立に C H または N を表わし、R<sup>4</sup> は、水素原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、または低級アルコキシ基を表わし、R<sup>5</sup> は、水素原子、低級アルキル基またはトリフルオロメチル基を表わす。) で表わされるピリミドン、ピリドン、又はトリアジノン化合物であることを特徴とする請求項 1 に記載の選択的 O-アルキル化方法。

### 3. 脱離基を有する化合物が一般式 (I V)

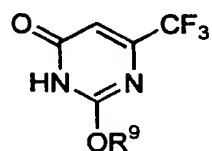


(式中 L は、脱離基を表わし、R<sup>6</sup> は、低級アルキル基を表わし、また W 及び Z は、共に水素を表わすか、一つとなって = O, = N O C H 3, = C H O C H 3 を表わす。)、一般式 (V)



(式中、R 7、及び R 8 は、同一または相異なっているいてもよく、鎖状または分枝を有してもよい低級アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、またはアラルキル基を表わし、L は前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物であることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 2 に記載の選択的 O-アルキル化方法。

4. 一般式 (I I I) が



(式中、R<sup>9</sup> は、低級アルキル基を表わす。) であることを特徴とする請求項 2 に記載の選択的 O-アルキル化方法。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01053

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07B41/04, C07D239/52, B01J23/72, B01J27/228

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07B41/04, C07D239/52, B01J23/72, B01J27/228

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-279330, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 26 October, 1993 (26. 10. 93), Refer to Examples (Family: none)	1-4
A	EP, 278595, A2 (Imperial Chemical Industries), 17 August, 1988 (17. 08. 88) & EP, 472224, A1 & US, 5021581, A & JP, 63-216848, A & CN, 1030749, A & JP, 9-002906, A & US, 5438059, A	1-4
A	WO, 97/01538, A1 (ZENECA LIMITED), 16 January, 1997 (16. 01. 97) & EP, 840726, A1 & CN, 1189155, A	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 May, 1999 (31. 05. 99)Date of mailing of the international search report  
8 June, 1999 (08. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> C07B41/04, C07D239/52, B01J23/72, B01J27/228		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> C07B41/04, C07D239/52, B01J23/72, B01J27/228		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 5-279330, A (日産化学工業株式会社) 26.10月.1993 (26.10.93) 実施例参照。 (ファミリーなし)	1-4
A	E P, 278595, A2 (Imperial Chemical Industries) 17.8月.1988 (17.08.88) & EP, 472224, A1 & US, 5021581, A & JP, 63-216848, A & CN, 1030749, A & JP, 9-002906, A & US, 5438059, A	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
31.05.99	08.06.99	
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 P 7822
日本国特許庁 (ISA/J P)	横尾 俊一	印
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3490
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/01538, A1 (ZENECALIMITED) 16.1月.1997 (16.01.97) & EP, 840726, A1 & CN, 1189155, A	1 - 4